Münster 1936 No 179 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Akademie
zu Düsseldorf.
(Direktor Professor Dr. Labes)

Beiträge zur Kenntnis der Resorption der Salicylsäure von verschiedenen Resorptionsorten aus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines doctor medicinae

durch die Medizinische Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

in Gemeinschaft mit

der Medizinischen Akademie in Düsseldorf

vorgelegt von

ALFRED KRIEGER

aus Jülich

1935

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Schmidt v. Elmendorff
Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf

gez.: Klinge
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster

gez.: Labes
1. Berichterstatter

gez.: Freund
2. Berichterstatter

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTS-VERZEICHNIS

1. Besprechung der Ergebnisse der bisherigen Forschung:
   a) bisher Bekanntes über die rectale Resorption,
   b) Bedeutung der rectalen Zufuhr von Medikamenten für die Klinik.
2. Problemstellung.
   Beispiel: Salicylsäure.
   Beurteilung der Resorption nach Zufuhr von Salicylsäure.
   a) durch Bestimmung der mit dem Harn ausgeschiedenen Menge,
   b) durch Bestimmung der Konzentrationskurve im Blut.
3. Methodik der quantitativen Bestimmung der Salicylsäure im Blut,
   a) frühere Methoden,
   b) Beschreibung der eigenen Modifikation.
4. Versuchsanordnung.
5. Besprechung der Ergebnisse.
6. Zusammenfassung.
7. Literaturverzeichnis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0159

In der Therapie spielt heute die rectale Applikation von Arzneimitteln (Alkohol, Atropin, Chloralhydrat, Körper der Digitalisgruppe, Opiumalkaloide, Papaverin, Purin- und Pyrazolonderivate, Traubenzucker u. a. m.) eine gewisse Rolle, weil auf dem Weg über die Vena haemorrhoidalis inferior, hypogastrica und cava inferior die Arzneimittel unter Umgehung der Pfortader schneller und wirksamer an den Bestimmungsort gelangen. Obwohl nun die rectale Medikation weitgehend geübt und in ihrer Wirkung empirisch bekannt ist, kann man sich doch noch keine exakte Vorstellung machen, welche Unterschiede gegebenenfalls bestehen bezüglich der Resorptionsgeschwindigkeit und demzufolge der in bestimmter Zeit resorbierten Menge der betreffenden Substanz, wenn sie vom Rectum oder anderen Resorptionsorten aus gegeben wird.

Vom Rectum aus können prinzipiell alle Stoffe resorbiert werden, die wasserlöslich und diffusibel oder lipoidlöslich sind.

Bisher sind aber nur wenige Experimente veröffentlicht, die einen gewissen Aufschluß über die Resorptionsverhältnisse im Rectum zulassen. Eine Klärung dieser Unsicherheit scheint uns deswegen wichtig, weil die rectale Zufuhr von Medikamenten dann bevorzugt werden dürfte, wenn es darauf ankommt, eine Schädigung des proximalen Verdauungskanals zu vermeiden. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der Geschwindigkeit und Größe der rectalen Resorption für die betreffende Substanz, wobei auch die Dosierungsfrage eine Rolle spielt, weil möglicherweise bei rectaler Applikation die Dosis variiert werden muß zur Erzielung des gleichen therapeutischen Effekts der sonst üblichen Medikationsart. So fand L. Fiedler (1) für die Salicylsäure, daß beim Menschen nach Eingabe per rectum in 4—5 Stunden 90—92% resorbiert waren, und P. Bongers (2) konnte nach rectalen Gaben die Salicylsäure im Magen nachweisen. Während Calantoni (3) und Pentzold und Faber (4) für Jodsalze eine gute Resorption vom Rectum aus annehmen, zeigte J. Wolff (5), daß die Aufnahme und Ausscheidung der Jodsalze bei rectaler Applikation wesentlich verzögert waren. Eine schlechte rectale Resorption konnten W. Heubner und P. Rona (6) für das Calciumchlorid bei Katzen nachweisen, indem sie nach Zufuhr einer 5%igen Lösung in einem Fall eine Erhöhung des Blutkalks um 6% und in einem Fall keine derartige Erhöhung feststellen konnten. R. G. Hoskins (7) fand in seinen Versuchen an Hunden und Katzen nur eine minimale Resorption des Epinephrin vom Rectum aus. Die rectale Resorption der Kohlehydrate war lange Zeit umstritten. Mc Nealy und Willems (8) glaubten aufgrund ihrer Resorptionsversuche mit Dextrose an Hunden, daß eine rectale Resorption vorgetäuscht werden kann bei Insuffizienz der Valvula Bauhini durch Resorption vom unteren Ileum aus.

Demgegenüber stehen Experimente von P. Hari und A. v. Halasz (9), die bei Tieren nach Abschließen des Ileum durch doppelte Ligatur die Resorption des rectal zugeführten Traubenzuckers am Auftreten von Glykosurie und Steigerung des respiratorischen Quotienten nachwiesen. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kamen R. S. Hubbard und D. C. Wilson (10) in Selbstversuchen: einer der Autoren bekam eine Diät, die für seinen Kalorienbedarf nicht ausreichte; nach 4 Tagen, noch bevor die dabei auftretende Acetonurie ihren Höhepunkt erreicht hatte, wurde ein Einlauf von 300 ccm einer 5%igen Glukoselösung gemacht, woraufhin die Acetonkörper im Harn sofort absanken. In seinen Stoffwechselversuchen an Hunden mit rectaler Ernährung konnte L. Ornstein (11) neben der Resorption von Eiweiß und Fett auch die Resorption von Kohlehydraten vom Rectum aus feststellen.

Wir stellten uns folgendes Problem: nach Zufuhr einer bestimmten Menge eines geeigneten Arzneimittels per os, rectal, subkutan und intraperitoneal durch stets gleich angeordnete Versuche immer am gleichen Tier die Geschwindigkeit und Größe der Resorption vergleichend festzustellen. Zur Lösung dieses Problems standen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: erstens Bestimmung der mit dem Harn wieder ausgeschiedenen Menge der zugeführten Substanz und zweitens laufende Bestimmung der Konzentration der Substanz im Blut. Durch Vergleichen der bei diesem Vorgehen erhaltenen Kurven müßte sich dann ein Schluß ziehen lassen können einmal über die absolute Geschwindigkeit und Größe der Resorption und dann über die Unterschiede, die bei der Resorption der betreffenden Substanz von den verschiedenen Orten aus gegeben sind.

Zu unseren Versuchen nahmen wir das Natriumsalz der Salicylsäure, weil es sich hierbei um ein oft gebrauchtes Arzneimittel handelt, dessen Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung im Organismus schon weitgehend bekannt sind, und das in Dosen gegeben werden kann, die eine Bestimmung im Blut zulassen. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Hunde. Die ersten orientierenden Versuche an Kaninchen bei Zufuhr des Natrium salicylicum per os und rectal ergaben, daß es auch bei längerem Hungern der Tiere nicht möglich war, den Dickdarm von Kot zu befreien. Da aber die Anwesenheit von Kot im Dickdarm die Resorptionsverhältnisse ungleich und unübersichtlich macht, mußten wir auf die Kaninchen bei diesen Untersuchungen verzichten.

Bei den Hunden war nach 24stündigem Hungern der Darm fast immer frei von Kot. Es zeigte sich aber bald, daß es aus methodischen Gründen bei unseren Hunden nicht möglich war, laufende Bestimmungen der mit dem Harn ausgeschiedenen Salicylsäure durchzuführen.

> Wir säuerten den durch Katheter gewonnenen salicylhaltigen Harn mit Schwefelsäure an und extrahierten mit Äther, nahmen den Rückstand nach Verdampfen des Äthers mit Wasser auf und

gaben verdünnte Eisenchloridlösung zu. Dabei zeigte sich nicht die erwartete violette Farbe, die nach Zusatz von Salicylsäure zu Hundeharn normalerweise auftritt, sondern eine tiefdunkelblaue Farbe, die aber bald wieder spontan verschwand. Es hatte offenbar im Hundeorganismus eine Oxydation der Salicylsäure zu Hydrochinoncarbonsäure stattgefunden, denn schon F. Angelico (12) konnte bei Hunden nach längerer Zufuhr von Natrium salicylicum aus dem Harn der Tiere die 1-2-5-Dioxybenzoesäure isolieren.

Da die Hunde häufig die zugeführte Lösung wieder entleerten, mußten wir dazu übergehen, alle Versuche in Narkose durchzuführen. Die hierdurch möglicherweise bedingte Resorptionsbeeinflussung mußte in Kauf genommen werden, da es bei unseren Untersuchungen hauptsächlich auf vergleichbare Resultate ankam, die trotz Narkose bei sonst immer gleichbleibender Versuchsanordnung erwartet werden durften.

Als geeignetes Mittel nahmen wir das Pernocton, das in einer stets gleichbleibenden Dosis von 0,03 g pro kg Körpergewicht in 10%iger Lösung langsam intravenös injiziert einen 4—6stündigen tiefen Schlaf ohne Excitation herbeiführt, die Körperfunktionen nicht wesentlich beeinflußt und in jedem Fall Erbrechen und Entleerung durch den Darm verhütete.

Die Zufuhr des Natrium salicylicum geschah per os mit einer Schlundsonde, rectal mittels einer 100 ccm fassenden Spritze, ebenso subkutan und intraperitoneal.

Um ganz sicher zu sein, daß nach erfolgter rectaler Zufuhr nichts aus dem Darm entleert wurde, verschlossen wir den Anus nach der Eingießung des Mittels durch eine Tabaksbeutelnaht. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Nähte wieder entfernt.

Bei den ersten Vorversuchen zur Bestimmung der Salicylsäure im Blut mußten wir feststellen, daß die bisher beschriebenen Methoden teils für Reihenversuche zu umständlich, teils nicht genau genug waren. Ein gravimetrisches Verfahren kam bei den geringen zur Verfügung stehenden Mengen Salicylsäure nicht in Betracht. Deshalb arbeitete schon K. Loberg (13) eine neue Methode zur Bestimmung der Salicylsäure im Serum aus. Nach dieser Methode machten auch wir unsere ersten Versuche. Das Eiweiß wird hierbei mit Alkohol und Trichloressigsäure gefällt, das Filtrat neutralisiert und mit Eisenchloridlösung versetzt, dann mit Trichloressigsäure auf einen stets gleichen Säuregrad gebracht und gegen einen ebenso bereiteten Standard colorimetriert.

Aber die Schwierigkeit, nach Neutralisation der Lösung mit Natronlauge und Phenolphthalein eine gut vergleichbare Farbe nach Zusatz der Eisenchloridlösung zu erhalten, war so groß, daß wir unsere Versuche in dieser Richtung aufgeben mußten.

Die zuletzt veröffentlichte Methode zur Bestimmung der Salicylsäure im Blut und im Harn ist die von W. Blume und

P. Breunig (14), die von uns genau nachgeprüft wurde. Die Verfasser machten ihre Untersuchungen an Kaninchen, bei denen eine fortlaufende Bestimmung der mit dem Harn ausgeschiedenen Salicylsäuremenge gut möglich ist. Nach Ansäuerung des Harns wird die Salicylsäure mit Aether extrahiert und nach Verdampfen des Aethers und Zusatz einer Eisensalzlösung colorimetrisch bestimmt. Die von uns zu Kaninchenharn zugesetzten Mengen Salicylsäure wurden mit normaler Fehlerbreite wiedergefunden. (Tabelle I).

Tabelle I.

Salicylsäure im Harn in mg	zugesetzt	gefunden
	0,12	0,14
	1,00	0,95
	1,25	1,25
	1,50	1,52
	0,05	0,02
	0,075	0,065
	1,125	1,135

Bei der Bestimmung der Salicylsäure im Blut zeigten sich mehrere Schwierigkeiten. Obwohl die Salicylsäure mit Wasserdämpfen flüchtig ist, bleibt das mit Kaliumchlorid und Salzsäure enteiweißte Blut in einem Reagensglas drei Stunden auf einem kochenden Wasserbad stehen. Bei der Aetherextraktion störte eine hartnäckige Neigung zu Emulsionsbildung. Außerdem konnten wir in unseren Versuchen feststellen, daß nur ein Teil der dem Blut zugesetzten Salicylsäure wiedergefunden wurde. Für diesen Fehler gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten: einmal kann Salicylsäure an das koagulierende Eiweiß gebunden oder adsorbiert werden, und dann kann im Blut eine Substanz vorkommen, die die Farbreaktion mit Eisensalzen stört. Ob bei der in Frage stehenden Methodik eine oder beide dieser Möglichkeiten vorliegen, konnte durch unsere Untersuchungen nicht entschieden werden. Diese Schwierigkeiten wurden dadurch überwunden, daß wir einmal durch Enteiweißung mit Wolframsäure nach Folin und Wu einwandfrei klare und eiweißfreie Blutfiltrate herstellen konnten, und dann zur Bereitung der Standardfarben die betreffende Menge Natrium salicylicum einer bestimmten Menge Blut zusetzten, woraufhin das Blut ebenso enteiweißt und filtriert, und die Salicylsäure mit Aether extrahiert wurde, wie bei den übrigen Bestimmungen. Die Standardfarben wurden vor Beginn eines jeden Versuchs mit dem Blut des betreffenden Hundes frisch hergestellt.

Bei der weiteren Aufarbeitung der Filtrate waren ebenfalls mehrere Schwierigkeiten zu überwinden. Es zeigte sich bei Vorversuchen, daß zur Ansäuerung der Filtrate je 0,5 ccm einer $^2/_3$ n-Schwefelsäure genügten, daß zweimaliges Extrahieren im Schütteltrichter mit je 10—15 ccm Aether zur vollkommenen Extraktion ausreichten. Bei Verwendung des üblichen Laboratoriumsaethers entstanden

Verluste an Salicylsäure, die wir auf die in unserem Aether enthaltenen Peroxyde zurückführten, denn nachdem wir nur frisch destillierten Aether verwendeten, blieben diese Verluste aus. Um weitere Verluste zu vermeiden, wurde die Verdampfung des Aethers bei möglichst niedriger Wasserbadtemperatur (37° C) vorgenommen, dabei die gebildeten Aetherdämpfe sofort entfernt durch einen schwachen Luftstrom, der mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe und einem doppelt durchbohrten Stopfen über den Aether geleitet wurde. Außerdem wurden die Kölbchen vor dem Einfüllen des Aethers mit je 1 ccm destillierten Wassers beschickt, worin nach beendeter Aetherverdunstung die Salicylsäure in gelöster Form vorlag. Die Färbung der zu bestimmenden Salicylsäure erfolgte in allen Fällen durch Zugabe einer jedesmal frisch bereiteten 0,5%igen Eisenchloridlösung. Die dabei entstehende violette Farbe ist bei Zimmertemperatur wenig beständig. Wenn die Bestimmungen nicht sofort zum colorimetrischen Vergleich kamen, wurden sie im Eisschrank aufbewahrt, wobei die Bestimmungen bei einer Verweildauer bs zu 10 Stunden keine Änderung erlitten.

Unter Berücksichtigung dieser Umstände gestaltete sich in unseren Versuchen die Bestimmung der Salicylsäure folgendermaßen:

Venenpunktion, Abpipettieren von 2 ccm Blut in ein Reagensglas mit 14 ccm destilliertem Wasser, Zugabe von 2 ccm 10%igem Natriumwolframat, Umschütteln, Zugabe von 2 ccm einer $^2/_3$ n-Schwefelsäure, Verschließen mit Gummistopfen und kräftig umschütteln; eine halbe Stunde stehen lassen bis zum Übergang der roten Farbe in Braun, durch ein Faltenfilter filtrieren; vom Filtrat eine bestimmte Menge (10 ccm Filtrat entsprechen 1 ccm Blut) in einen kleinen Schütteltrichter überführen, Ansäuern mit 0,5 ccm einer $^2/_3$ n-Schwefelsäure und mit je 15 ccm Aether zweimal etwa je 5 Minuten lang extrahieren, Vereinigen der Aetherextrakte in einem 100 ccm fassenden Rundkölbchen mit weitem Hals und nach vorheriger Zugabe von 1 ccm destilliertem Wasser den Aether unter den oben angegebenen Vorsichtsmaßnahmen verdampfen. Wenn die letzten Aetherspuren entfernt sind, Abkühlen des Kölbchens und Zugeben von 0,5 ccm einer frisch bereiteten 0,5%igen eisgekühlten Eisenchloridlösung, den Inhalt des Kölbchens quantitativ überführen in einen genau graduierten 5—10 ccm fassenden Meßzylinder, und nach zweimaligem Auswaschen des Kölbchens mit je 1,5 ccm destilliertem Wasser mit dem Waschwasser im Meßzylinder vereinigen und etwa auf 5 ccm auffüllen. Die Standardlösungen (vier verschiedene Lösungen entsprechend 10, 30, 50 und 70 mg Natrium salicylicum in 100 ccm Blut) wurden durch Zusatz einer bestimmten Menge einer $1^0/_{00}$igen Natrium salicylicum-lösung zu 2 ccm Blut vom selben Tier bereitet, deren Enteiweißung und Extraktion in der gleichen Weise vorgenommen wurden.

Die erhaltenen violetten Flüssigkeiten wurden sofort in den Eisschrank gestellt, der kolorimetrische Vergleich erfolgte in einem

Universalkolorimeter (Leitz), die erhaltenen Werte wurden umgerechnet auf mg Salicylsäure in 100 ccm Blut. (Tabelle II).

Tabelle II.

Bestimmung der Salicylsäure nach der oben beschriebenen Methode Salicylsäure in 2 ccm Blut

mg zugesetzt	gefunden
0,13	0,137
0,10	0,094
0,095	0,08
0,215	0,222
0,125	0,118
0,60	0,556
0,09	0,084
0,24	0,225
0,30	0,29
0,225	0,219
0,60	0,63
0,36	0,39
0,255	0,243

Versuchsanordnung.

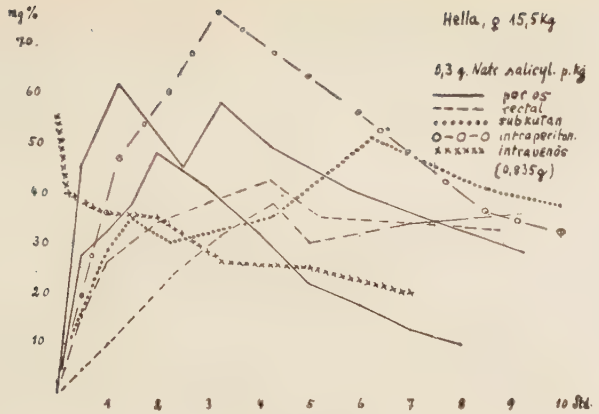
Als Versuchstiere dienten drei ausgewachsene Hunde, Hund 1., Hella, ein weiblicher Bastard, dessen durchschnittliches Gewicht bei 15,5 kg lag, Hund 2., Caesar, ein männlicher Schäferhund mit einem Durchschnittsgewicht von 18 kg und Hund 3., Else, ein weiblicher Dobermann, der ein Gewicht von 16,5 kg hatte. Die Nahrung der Tiere bestand aus gemischter Kost ad libitum, 24 Stunden vor Beginn eines Versuchs wurde die Nahrung entzogen. Jeder Versuch begann mit der Einleitung des Pernoctonschlafs, dann wurde das Blut für die Standardfarben entnommen. Die Salicylsäure wurde zugeführt als Natriumsalz in Blutisotonischer, 2,5%iger wässriger Lösung. Die Menge der zugeführten Substanz war jedesmal gleich: 0,3 g Natrium salicylicum pro kg Körpergewicht; die Lösung wurde auf Körpertemperatur erwärmt.

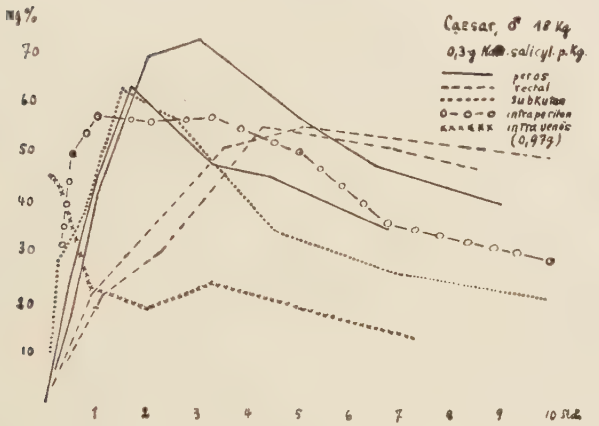
Nach der Zufuhr folgten in bestimmten Zeitabständen Blutentnahmen durch Punktion einer Vene der hinteren Extremitäten, wobei immer soviel Blut entnommen wurde, daß Doppelbestimmungen möglich waren.

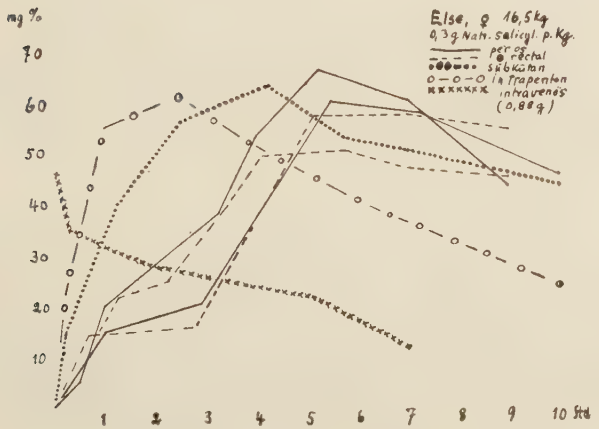
Die Blutentnahmen erstreckten sich im Allgemeinen über einen Zeitraum von 10 Stunden, in einzelnen Fällen bis zu 24 Stunden. Der Zwischenraum zwischen den einzelnen Versuchen betrug mindestens 7 Tage, nach welcher Zeit der Harn der Tiere immer salicylfrei war.

Besprechung der Ergebnisse.

Der Verlauf der Resorption ist auf den beigegebenen Kurven (Kurve I—III) zu ersehen. Beim Vergleich der Konzentrationskur-


mg %
Hella, ♀ 15,5 kg
0,3 g Natr. salicyl. p. kg
per os
rectal
subkutan
intraperitan.
intravenös
(0,835 g)
10 Std.


mg %
Caesar, ♂ 18 kg
0,3 g Natr. salicyl. p. kg
per os
rectal
subkutan
intraperitan
intravenös
(0,979 g)
10 Std.


mg %
Else, ♀ 16,5 kg
0,3 g Natr. salicyl. p. kg
per os
rectal
subkutan
intraperitan
intravenös
(0,88 g)
10 Std.

ven im Blut bei den Hunden Caesar und Hella nach Zufuhr per os und rectal ist ein grundlegender Unterschied insofern festzustellen, als erstens der Anstieg der Konzentration der Salicylsäure im Blut nach rectaler Zufuhr bei beiden Hunden im Allgemeinen langsamer erfolgt, daß zweitens die Höchstkonzentration in fast allen Fällen niedriger war, daß drittens das Maximum der Konzentration anderthalb bis zwei Stunden später erreicht wurde und daß viertens der Abfall der Blutkonzentration langsamer erfolgte.

Der Verlauf der Resorption nach subkutaner Zufuhr bei diesen beiden Hunden lag etwa in der Mitte zwischen dem nach Zufuhr per os und rectal; auch hier erfolgte ein steiler Anstieg und ein rascher Abfall mit einem Konzentrationsmaximum anderthalb Stunden nach der Zufuhr bei Hund Caesar, während bei Hund Hella das Maximum und das Absinken der Konzentration verzögert eintraten.

Nach intraperitonealer Zufuhr zeigte sich ein steiler Anstieg mit hoher Konzentration im Blut, während hierbei der Verlauf des absteigenden Teils der Kurve etwa dem nach Zufuhr per os am nächsten kam.

Nach intravenöser Zufuhr fiel die Salicylkonzentration in den ersten 15—60 Minuten steil ab um dann in eine flache Kurve auszulaufen, die etwa dem abfallenden Kurvenanteil nach oraler Zufuhr entsprach.

Hund Else reagierte insofern anders, als hier nach Zufuhr per os und rectal keine eindeutigen Unterschiede erkennbar waren. Der Anstieg der Konzentration ging relativ langsam vor sich, das Maximum wurde erst nach längerer Zeit erreicht und fiel dann nur sehr langsam ab.

Bei diesem Hund waren die Kurven nach subkutaner und intraperitonealer Zufuhr denen der anderen Hunde ähnlicher, das Maximum lag am frühesten nach intraperitonealer Zufuhr, und der Abfall der Konzentration erfolgte etwas schneller als nach Zufuhr per os und rectal. Die nach intravenöser Zufuhr bei diesem Hund erhaltene Kurve entsprach den der beiden anderen Hunde.

Wenn wir unsere Ergebnisse überblicken, so können wir aus den Resorptionsversuchen noch den Schluß ziehen, der durch die Ausscheidungskurven nach intravenöser Zufuhr erhärtet wird, daß die Salicylsäure im Gewebe offenbar sehr lange retiniert wird.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine weitere Methode zur quantitativen Bestimmung der Salicylsäure im Blut beschrieben.

2. Nach Resorptionsversuchen an drei Hunden nach Eingabe von Natrium salicylicum per os, rectal, subkutan und intraperitoneal wurde die Konzentration der Salicylsäure im Blut durch fortlaufende Bestimmungen ermittelt; bei zwei Hunden konnten charak-

teristische Resorptionsunterschiede nach Zufuhr per os und rectal gefunden werden.

3. Die Salicylsäure wird vom Gewebe retiniert, was durch den flachen Verlauf der Ausscheidungskurven nach intravenöser Zufuhr illustriert wird.

Das Thema der vorliegenden Arbeit wurde mir von Herrn Professor Dr. Dr. Ellinger gestellt; bei der Durchführung der Arbeit unterstützten mich mit Rat und Hilfe die Herren Privatdozenten Dr. H. Paffrath, Oberarzt an der Kinderklinik in Düsseldorf, und Dr. H. Schloßmann, Oberarzt am pharmakologischen Institut in Düsseldorf.

Nach dem Wechsel in der Leitung des pharmakologischen Instituts der Medizinischen Akademie in Düsseldorf übernahm Herr Professor Dr. Labes, z. Zeit Direktor des Instituts, das Referat der Dissertation.

Allen diesen Herren sage ich auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. L. Fiedler: Dissertation Halle 1905, zit. nach Heffter, Handbuch der exp. Pharmakol. 1923, Bd. I S. 986.
2. P. Bongers: Arch. f. exp. Path. und Pharm. 35, Seite 415, 1895.
3. Calantoni: Centralbl. für klin. Med. 14, S. 271.
4. Pentzold und Faber: Berl. kl. Wo. 21. 1882.
5. J. Wolff: Centralbl. für klin. Med. 29.
6. W. Heubner und P. Rona: Bioch. Ztschr. 93, 187. 1918.
7. R. G. Hoskins: Journal of Pharm. a. exp. therap. 18, 207, 1921.
8. Mc Nealy a. Willems: Arch. surg. 22, 649. 1931. zitiert nach Rona, Ber. über die ges. Physiol. 63, 118, (1932).
9. P. Hari und A. v. Halasz: Bioch. Ztschr. 88, 337, (1918).
10. R. S. Hubbard a. D. C. Wilson: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 19, 292, (1922).
11. L. Ornstein: Bioch. Z. 87, 217, (1918).
12. F. Angelico: Arch. di farmac. sperim e science aff. 31, 8, (1921).
13. K. Loberg: Bioch. Ztschr. 170, 173, (1926).
14. W. Blume und P. Breunig: Archiv für exp. Path. und Pharm. 161, 181, (1931).

LEBENSLAUF.

Am 7. Februar 1908 wurde ich als Sohn des Fabrikdirektors Carl Krieger und seiner Ehefrau Paula, geb. Mennekes, geboren und kath. erzogen. Eltern und Großeltern sind arischer Abstammung. Als Schüler des Prinz Georg Gymnasium Düsseldorf erhielt ich im März 1926 das Zeugnis der Reife. Ich studierte in Bonn, Wien, Paris und München und bestand die ärztliche Vorprüfung in München im Mai 1929. Den klinischen Teil des Medizinstudiums erledigte ich an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und bestand das Medizinische Staatsexamen mit der Note „gut" am 23. 12. 1931. Während des praktischen Jahres war ich als Medizinalpraktikant am pharmakologischen Institut und der Kinderklinik in Düsseldorf tätig und erhielt mit dem 23. Dezember 1932 die Approbation als Arzt.

Danach war ich einige Monate Volontärassistent bei Herrn Geheimrat Abderhalden am physiologischen Institut der Universität Halle und übernahm ärztliche Vertretungen.

Seit dem 20. März 1934 bin ich Volontärassistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik im Städt. Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. Seitz).